

УДК 618.2-073:575.224.23

## ДИАГНОСТИКА АНЕУПЛОИДИИ В I И II ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ

Доц. В. С. ЛУПОЯД, доц. Н. М. ПАСИЕШВИЛИ, канд. мед. наук В. А. ИЛЬЧЕНКО,  
канд. мед. наук Ю. А. МОШКО

*КУЗ «Харьковский областной клинический перинатальный центр», Украина*

**Показаны возможности ультразвуковой диагностики анеуплоидий типа синдрома Дауна, Эдвардса, Патау, Тернера в I и II триместрах, т. е. в тех сроках гестации, когда еще можно прервать беременность в случае выявления указанных хромосомных аномалий.**

*Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, геном человека, анеуплоидии, синдромы Дауна, Эдвардса, Патау, Тернера.*

В отличие от генома человека в норме, который состоит из 46 хромосом (23 пар), анеуплоидии относятся к аномальным наборам хромосом. Присутствие одной добавочной хромосомы, что известно как трисомия, приводит к появлению врожденных аномалий плода. Среди трисомий наиболее часто встречаются синдром Дауна (трисомия 21) — приблизительно в 50% случаев, синдром Эдвардса (трисомия 18) — в 24% наблюдений, синдром Патау (трисомия 13) — в 5%. Синдром Тернера (моносомия по X-хромосоме (ХО)) составляет около 10% наблюдений, другая хромосомная патология — около 11% [1, 2].

Трисомия 21 отмечается гораздо чаще, чем другие хромосомные синдромы (один случай на 800–900 новорожденных) и является одной из основных причин умственной отсталости. Трисомии 18 и 13 встречаются реже — один случай на 3000 и 5000 новорожденных соответственно. Они считаются летальными пороками развития: в 95% случаев такие дети умирают в течение первых суток жизни, остальные 5% — трех месяцев после рождения.

Следует отметить, что трисомия 21 появляется при трипликации генов в части 21-й хромосомы, известной как зона 21q22. Нерасхождение

хромосом 21-й пары во время деления яйцеклетки может в 95% случаев быть причиной синдрома Дауна. В этих случаях отмечается четкая связь между возрастом женщины и риском трисомии 21 у плода. Менее чем в 5% случаев появление лишней хромосомы может быть результатом несбалансированной транслокации, поражающей обычно 14-ю или 21-ю хромосому и не затрагивающей 15-ю или 22-ю хромосому. В 50% таких случаев возникает новая транслокация, а в 50% она наследуется от одного из родителей — носителя несбалансированной транслокации. Трисомии 18 и 13 почти в 85% случаев — результат нерасхождения хромосом в мейозе, в 10% наблюдений встречаются мозаичные формы, в 5% они являются следствием транслокации [3].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) может быть успешно использовано в антенатальной диагностике трисомии 21 почти в 80% случаев, трисомий 18 и 13 — в 90–100%.

Ультразвуковой скрининг для диагностики аутосомных трисомий проводится во время пренатального наблюдения, особенно в I триместре беременности, что дает возможность проведения биопсии хориона для подтверждения или

исключения анеуплоидий плода и (в случае их подтверждения) прерывания беременности на ранних стадиях.

К методам, используемым для оценки риска трисомии 21 в течение I триместра беременности, относятся: УЗИ шейного пространства плода (кистозная шейная гигрома является наиболее значимым маркером анеуплоидии плода); носовой кости плода; ультразвуковая доплерография венозного протока; анализ маркеров сывороточных белков А в крови матери, связанных с беременностью (РАРР-А), и субъединиц или целой молекулы человеческого хорионического гонадотропина (ХГЧ).

*УЗИ шейного пространства плода.* Шейное пространство (шейная складка) — это участок между позвоночником и кожей на задней поверхности шеи плода. Чем больше эта складка, тем выше риск трисомии 21 и, соответственно, чем меньше толщина складки, тем ниже риск трисомии 21. Измерение шейной складки является важнейшим ультразвуковым критерием в оценке риска трисомии 21 и выполняется в период между 10 нед 3 дн и 13 нед 6 дн беременности. К этому исследованию следует относиться внимательно, так как не всегда удается четко лоцировать шейную складку плода, а в 7% наблюдений просто невозможно получить адекватное изображение. В этих случаях исследование следует повторить через неделю или провести оценку риска трисомии только на основании анализа сыворотки крови матери. Желательно иметь компьютерную программу, которая будет переводить полученные данные в миллиметрах в значения кратных медиан (multiple of median — МоМ). МоМ учитывает вариабельность размеров шейной складки плода в зависимости от срока беременности, возраста женщины и результатов исследования сыворотки крови матери для окончательной оценки риска трисомии 21.

Пограничным значением толщины шейной складки плода принято считать 2,5 мм. Изолированное выявление толщины шейной складки больше 5,0 мм связывают с увеличением риска трисомии 21 в 11 раз. При толщине воротникового пространства 3,0 мм нарушение генотипа встречается у 7% плодов, при 4,0 мм — у 27%, при 5,0 мм — у 53%, при 6,0 мм — у 49%, при 7,0 мм — у 83%, при 8,0 мм — у 70%, при 9,0 мм — у 78%.

*УЗИ носовой кости.* Между 10-й и 13-й неделями гестации проводится УЗИ носовой кости плода. Для достоверных результатов УЗИ необходимы: сагиттальная плоскость, четкий профиль плода, повернутый вниз позвоночник, небольшой сгиб шеи и две линии, представляющие кожу плода и носовую кость. Считается, что невозможность визуализации этих экзогенных линий означает отсутствие носовой кости плода и может быть независимым маркером трисомии 21 (риск трисомии возрастает в 8 раз). В норме длина носовых костей плода в 12–13 нед беременности должна быть не менее 4,0 мм, в 13–14 нед — 4,5 мм,

в 14–15 нед — 5,0 мм. Снижение этих показателей может свидетельствовать о хромосомной патологии, чаще всего — о синдроме Дауна [1].

*Допплерография венозного протока* позволяет оценить особенности кровотока в этом отделе сосудистого русла. В норме определяется трехфазный антероградный поток, достигающий максимума во время систолы и ранней диастолы желудочков. Отсутствующий или ретроградный поток в фазе сокращения предсердий считается ненормальным явлением и может быть использован как дополнительный маркер трисомии 21 в I триместре беременности.

*Значение РАРР-А и бета-ХГЧ плода.* При трисомии 21 уровень РАРР-А в сыворотке крови матери в 10–13 нед почти на 50% ниже, чем при нормальной беременности. Уровень же бета-ХГЧ почти вдвое выше при синдроме Дауна, чем в норме для данного гестационного срока.

Если эти данные сопоставить с возрастом матери, то их можно использовать для выявления приблизительно в 65% случаев трисомии 21, причем ложноположительный результат составит всего 5% [4].

Дополнительно к вышперечисленным для диагностики хромосомной патологии в конце I триместра беременности используются следующие ультразвуковые маркеры: гиперэхогенный кишечник, укорочение трубчатых костей, гиперэхогенные образования на сосочковых мышцах сердца, гидронефроз, кисты сосудистых сплетений желудочков мозга.

Ультразвуковая картина светлого кишечника у плода считается ненормальной, если она похожа на экзогенность костей. При визуализации этого маркера риск трисомии 21 возрастает в 6,7 раза, а изолированное обнаружение короткой плечевой или бедренной кости связывают с повышением риска трисомии 21 в 5 и 1,5 раза соответственно. При выявлении экзогенного интракардиального фокуса фоновый риск трисомии 21 может увеличиваться в 1,8 раза, а двухсторонняя пиелэктазия повышает риск трисомии 21 в 1,5 раза. Выявление кисты хориоидного сплетения может повысить фоновый риск трисомии 18 в 7 раз, однако в последнее время считается, что обнаружение этих кист имеет небольшое клиническое значение [5, 6].

Следует отметить, что измерение воротниковой зоны плода в большинстве случаев не зависит от возраста матери и сывороточных маркеров РАРР-А и бета-ХГЧ, поэтому наиболее эффективным скринингом трисомии в I триместре будет объединение этих методик. Исследования следует проводить в I триместре беременности, поскольку частота выявления трисомии 21 составляет 87% в 11 нед гестации и 82% — в 13 нед. Ложноположительный результат не превышает 5%.

В одном случае из 300 наблюдений во время УЗИ в воротниковой зоне визуализируется утолщение, часто протяженностью по всей длине плода с четким разделением. Это кистозная гигрома,

и в ранние сроки беременности она в 30–50% наблюдений связана с трисомией 21 и другими анеуплоидиями (синдромом Тернера, трисомиями 18 и 13, триплоидией). При нормальном кариотипе плода почти в 50% случаев беременности с кистозной гигромой у плода могут быть пороки развития скелета и сердца, 25% наблюдений заканчиваются рождением нормальных детей. Врачам следует помнить, что в случае выявления гигромы женщину необходимо направить на биопсию хориона, а беременные с анеуплоидиями должны быть обследованы на наличие других врожденных аномалий.

Несмотря на возрастающую популярность УЗИ и оценки рисков в I триместре беременности, скрининг во II триместре необходим из-за несогласия многих пациенток на проведение его в I триместре из-за опасений «вредного влияния УЗИ на плод» и негативных последствий биопсии хориона.

К методам диагностики трисомии 21 во II триместре беременности можно отнести: УЗИ аномалий развития плода, а также определение уровней альфа-фетопротеина, бета-ХГЧ, конъю-

гированного эстриола и ингибина-А в сыворотке крови беременной.

В последнее время в практику вошло понятие «генетическая ультрасонография» — метод проведения оценки плода на наличие признаков анеуплоидии. Генетическое УЗИ может быть проведено в любом сроке беременности, но оптимальное время для этой процедуры — 17–18 нед. При обнаружении значимых пороков развития (атрио-вентрикулярного канала или двух уровней вод, при которых может быть дуоденальная атрезия) риск трисомии 21 возрастает в 20–30 раз, что служит основанием для немедленного генетического амниоцентеза.

Следует отметить, что сегодня существует много скрининговых тестов для выявления анеуплоидий плода (особенно трисомии 21), однако из-за этого количества тестов и неэффективности соединения скрининговых методов целесообразно, чтобы каждая беременная могла получить квалифицированную консультацию для выбора наиболее оптимального алгоритма оценки риска трисомии.

#### Список литературы

1. Акушерство и гинекология: клинические рек.; под ред. В. И. Кулакова.— М.: Гэотар-медиа, 2006.— Вып. 2.— 560 с.
2. The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester / B. Bromley, E. Lieberman, T. D. Shipp, B. R. Benacerraf // J. Ultrasound Med.— 2002.— № 21 (10).— P. 1087–1096.
3. *Malone F. D.* Society for Maternal-Fetal Medicine. First-trimester sonographic screening for Down syndrome / F. D. Malone, M. E. D'Alton // *Obstet. Gynecol.*— 2003.— № 102 (5 Pt 1).— P. 1066–1079.
4. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS) / N. J. Wald, C. Rodeck, A. K. Hackshaw [et al.] // *J. Med. Screen.*— 2003.— № 10 (2).— P. 56–104.
5. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy / D. A. Nyberg, V. L. Souter, A. El-Bastawissi [et al.] // *J. Ultrasound Med.*— 2001.— № 20 (10).— P. 1053–1063.
6. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis / R. Smith-Bindman, W. Hosmer, V. A., Feldstein [et al.] // *JAMA.*— 2001.— № 285 (8).— P. 1044–1055.

### ДІАГНОСТИКА АНЕУПЛОЇДІЇ У І ТА ІІ ТРИМЕСТРАХ ВАГІТНОСТІ

В. С. ЛУПОЯД, Н. М. ПАСІЄШВІЛІ, В. О. ІЛЬЧЕНКО, Ю. О. МОШКО

**Показано можливості ультразвукової діагностики анеуплоїдного типу синдрому Дауна, Едвардса, Патау, Тернера у І та ІІ триместрах, тобто у тих строках гестації, коли ще можна перервати вагітність у разі виявлення зазначених хромосомних аномалій.**

*Ключові слова: ультразвукова діагностика, геном людини, анеуплоїдії, синдроми Дауна, Едвардса, Патау, Тернера.*

### DIAGNOSIS OF ANEUPLOIDY IN THE 1<sup>ST</sup> AND 2<sup>ND</sup> TRIMESTERS OF PREGNANCY

V. S. LUPOIAD, N. M. PASHESHVILI, V. O. ILCHENKO, Yu. O. MOSHKO

**The work shows the capabilities of ultrasound diagnosis of aneuploidies (Down's, Edwards', Patau's and Turner syndromes) in the 1st and 2nd trimesters of pregnancy, i.e. the term of gestation when the pregnancy can be interrupted due to detection of the above chromosomal anomalies.**

*Key words: ultrasound diagnosis, human genome, aneuploidy, Down's, Edwards', Patau's and Turner syndromes.*

Поступила 10.11.2016